

**Двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое
многоцентровое исследование по изучению эффективности
препарата Геладринк Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава.**

**К. Pavelka, R. Bečvář, J. Böhmová, Z. Dvořák, K. Šírová, Z. Urbanová,
V. Vlasáková, J. Gatterová, H. Hulejová.
Республика Чехия 2006-2007 г.**

Введение

Остеоартроз (ОА) представляет собой патологию синовиальной оболочки суставов, которая характеризуется разрушением суставного хряща, ремоделированием субхондральной зоны кости, образованием остеофитов и воспалением синовиальной оболочки (1). Это наиболее распространенное заболевание суставов, поражающее до 12% населения (2). Этиопатогенетическая терапия ОА не разработана, в связи с чем лечение ОА сводится к облегчению или купированию болей, сохранению функции и, возможно, замедлению или остановке прогрессирования, по рентгенологическим признакам.

Европейская лига борьбы с ревматизмом (EULAR) опубликовала рекомендации по лечению остеоартроза коленного (3) и тазобедренного (4) суставов. Акцент делается на нескольких общих принципах, включая обучение пациента, индивидуальный план лечения для каждого пациента и использование комбинации фармакологической и нефармакологической терапии. Препаратом первого выбора для лечения болей по-прежнему рекомендуется считать парацетамол, что связано с его безопасностью и низкой стоимостью. Тем не менее, его анальгезирующая активность при ОА часто недостаточна, и возникает необходимость использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Эти препараты, однако, обладают широким спектром побочных эффектов, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (5). Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) имеют лучший профиль безопасности в отношении ЖКТ, однако проблема тромботических, сердечно-сосудистых и почечных нежелательных явлений остается нерешенной. В последних статьях указывается на присутствие этих эффектов при использовании любых НПВС, а не только ЦОГ-2-селективных (7,8). В связи с этим Европейское агентство по лекарствам (EMA) рекомендует использовать НПВС в минимальных дозах и в течение как можно меньшего времени.

Группа SYSADOA (симптоматические медленно действующие препараты против остеоартроза - SymptomaticSlowActivityDrugsinOA) включает глюкозамина сульфат (ГС), хондроитинсульфат (ХС), гиалуроновую кислоту и диацереин. Механизм их действия заключается не в непосредственном влиянии на воспаление через циклооксигеназный путь и продукцию простагландинов, а в другом эффекте – непосредственном влиянии на метаболизм хряща (хондроциты) или метаболизм синовиальной оболочки (синовиоциты). Во многих случаях, однако, непосредственный механизм их действия неизвестен. Типичной для этой группы является кинетика эффективности: медленное начало действия и персистенция эффекта после завершения терапии. Благодаря предполагаемому механизму действия, SYSADOA являются весьма вероятными кандидатами на место структурно-модифицирующих препаратов. Некоторые исследования глюкозамина (9, 10) и хондроитинсульфата (11) также подтверждают этот эффект.

Хотя рекомендации EULAR, подготовленные в соответствии с принципами доказательной медицины, одобряют SYSADOA, Американский колледж ревматологии, например, рекомендует их использование крайне сдержанно, за исключением гиалуроновой кислоты. В интересах объективности следует отметить, что имеются также исследования, указывающие на негативный опыт использования ГС и ХС (11). В крупном исследовании GAIT (Glucosamine/ChondroitinArthritisInterventionTrial – Экспериментальное исследование глюкозамина/хондроитина при артрите),

финансировавшемся Национальным институтом здоровья, не была доказана эффективность ГС и ХС, даже при их сочетании. Однако в специально отобранных группах пациентов с выраженными болями комбинация ГА и ХС более эффективна, чем плацебо, и более эффективна, чем НПВС (целебрекс) (12).

Геладринок ФОРТЕ (GeladrinkFORTE®) – это сложный препарат, содержащий 3300 мг пептидного гидролизата коллагена (Gelita®), 1500 мг ГС, 800 мг ХС и другие вещества (естественный метилсульфонилметан (МСМ) 600 мг, витамин С 100 мг, витамин Е 50 мг, селен 50 мкг, марганец 2,0 мг и экстракт растения Саллай Гам (BoswelliaSerrata) 100 мг). Это патентованный препарат, который зарегистрирован как пищевая добавка. Тем не менее, мы решили провести точное рандомизированное контролируемое исследование для определения эффективности этой многообещающей комбинации.

Цели:

Первичной задачей данного исследования было подтверждение статистически достоверных различий между многокомпонентным препаратом Геладринок Форте (основные компоненты суточной дозы: коллагеновые пептиды GELITA® 3300 мг, глюкозамина сульфат 1500 мг, хондроитинсульфат 800 мг) и плацебо на основании оценки болей при ходьбе (20 м) по ВАШ (визуальная аналоговая шкала) по Хаскиссону (Huskisson) во время визита Т0 (до начала терапии) и Т2 (т.е. на 90-й день лечения – после окончания терапии).

Вторичные задачи заключались в следующем:

- сравнить эффективность той же терапии, что приведена в первичной задаче, для тестируемого препарата и активного препарата сравнения (коллагенового гидролизата в суточной дозе 10 г);
- сравнение функциональной активности обследуемых суставов, пораженных ОА (оценка с помощью альгофункционального индекса Лекена (Lequesnealgo-functionalindex)), в лечебных группах;
- сравнение изменений биохимических параметров (ультрачувствительный анализ на С-реактивный белок, хондрекс, пиридинолин и дезоксипиридинолин мочи) относительно исходного состояния (Т0) в лечебных группах;
- сравнение оценки терапии пациентом и лечащим врачом после завершения терапии (Т2) в лечебных группах;
- оценка болевого синдрома в других суставах с использованием ВАШ;
- оценка остаточного воздействия препаратов после окончания терапии (Т3);
- использование парацетамола во время исследования.

Методы

Критерии включения:

1. коленный бедренно-большеберцовый остеоартроз II и III степени, диагностированный и классифицированный в соответствии с критериями Келгрена-Лоуренса (Kellgren-Lawrence);
2. клинические симптомы ОА, сохраняющиеся на протяжении последних 3 месяцев;
3. боли при ходьбе по шкале Хаскиссона (ВАШ) ≥ 40 мм (боли при повседневной деятельности);
4. индекс Лекена ≥ 8 пунктов;
5. возраст 50-75 лет.

Критерии исключения:

1. изолированный бедренно-надколенниковый ОА (или преобладающий);

2. коленный бедренно-большеберцовый остеоартроз Или IV стадии, диагностированный и классифицированный в соответствии с критериями Келгрена-Лоуренса;
3. варусная или вальгусная деформация колена $> 8^\circ$;
4. хирургические операции на колене в течение 6 месяцев перед началом исследования;
5. вторичный остеоартрит (артрит, метаболическая артропатия, болезнь Педжета);
6. использование SYSADOA в течение последних трех месяцев;
7. внутрисуставное введение стероидов в течение последнего месяца;
8. использование любых кортикоидов в течение последних 3 месяцев (за исключением интраназальных и ингаляционных кортикоидов при лечении астмы и синусита).

Схема исследования:

Эксперимент представляет собой многоцентровое, параллельное, рандомизированное двойное слепое исследование. 150 пациентов были рандомизированы в 5 центрах Чешской республики. Разделение групп происходило в соотношении 1:1:1 (Геладринк Форте : Гидролизат коллагена : Плацебо). Пациенты были рандомизированы в одну из следующих групп: 1) Геладринк Форте (пептиды коллагена 3300 мг, глюкозамина сульфат 1500 мг, хондроитинсульфат 800 мг), 2) коллагеновые пептиды 10 г, 3) плацебо. Парацетамол использовался как средство экстренной помощи в максимальной дозе 2 г/сутки. Перед началом применения данного препарата выделялся период «вымывания» НПВС, который зависел от типа препарата, назначавшегося до этого времени, и составлял не менее 5 периодов полуэлиминации для использованного препарата. Двойная слепая терапия проводилась в течение 90 дней (T2) с контрольным обследованием после 45-го дня (T1), после чего проводилось 30-дневное наблюдение и оценка персистенции терапевтического эффекта (эффект последствия – T3).

Эффективность препаратов первоначально определялась на основании оценки болей во время ходьбы (20 м по ровной поверхности) по ВАШ, согласно методике Хаскиссона. К вторичным параметрам относились сравнение функции обследуемого сустава, пораженного остеоартрозом (оцененной по альгофункциональному индексу Лекена), оценка эффекта последствия через 30 дней после завершения терапии (T3) и употребление парацетамола во время исследования. Цель сравнения изменений биохимических параметров (ультрачувствительный анализ на С-реактивный белок, хондрекс, пиридинолин и дезоксипиридинолин мочи) относительно исходного уровня (T0) между лечебными группами заключалось в обосновании оценки эффективности отдельных препаратов. Нежелательные явления и эффекты имели место, но, поскольку препараты, использованные в исследовании, не отличались хорошей переносимостью и в предыдущих исследованиях, статистическая оценка не проводилась.

Для первичного анализа использовался принцип *Intention-To-Treat* (проведение анализа в группах, исходя из допущения, что все больные получили лечение, предписанное при рандомизации - ИТТ). В соответствии с ним, обследование пациентов проводилось независимо от каких-либо отклонений от плана, в частности, отступлений от протокола исследования. Этот принцип был использован в соответствии с планом и организацией исследования по использованию консервативных процедур. Популяция пациентов без серьезных отклонений от протокола (ППС) использовалась для вторичного анализа, так что оказалась возможной демонстрация чувствительности основных результатов исследования к таким отклонениям.

В соответствии с первичной задачей, интенсивность болей при 20-метровой ходьбе (ВАШ) была изучена очень подробно. Снижение интенсивности болей по ВАШ рассчитывалось по сравнению со значением до начала лечения, то есть рассчитывалась РИБ (*разница в интенсивности болей - painintensitydifference*). Тест Уилкоксона для РИБ проводился при каждом визите (T1, T2, T3), с целью обнаружения статистически значимых различий между лечебными группами.

Результаты

Значительных различий по исследованным показателям между терапевтическими группами перед началом применения препаратов не наблюдалось (по показателям возраста, массы тела, роста, интенсивности болей при 20-метровой ходьбе - ВАШ, альгофункциональному индексу Лекена, интенсивности болей в других суставах по ВАШ, оценке врачом и пациентом, сопутствующей терапии в начале исследования, соответствующей предшествующей терапии перед началом исследования, биохимическим параметрам). Представленность пациентов с различными стадиями ОА также была одинаковой. В группе пациентов, применявших Геладринк Форте и гидролизат коллагена, по сравнению с группой плацебо, было больше мужчин. (см. Таблицу №1). Возможно, это не имело большого значения для исследования.

Всего в исследования были включены 150 пациентов, при этом для статистической обработки (популяция ИТТ) оказались пригодными 144 пациента. Основная статистика позволила выявить некоторое снижение интенсивности болей по показателю увеличения *РИБ* в момент времени Т1 (45 дней), которое было более выраженным в группах Геладринк Форте и гидролизата коллагена по сравнению с плацебо. Это различие, однако, не является статистически достоверным при уровне достоверности $\alpha = 0,05$. Различия между группами активной терапии и плацебо представлены для момента времени Т2 (90 дней), по сравнению с визитом Т1 они выражены сильнее, и различие Геладринк Форте/плацебо достигает статистической достоверности при уровне достоверности $\alpha = 0,05$, причем значение *p* составляет 0,0427 (см. Диаграмму №1). Популяция пациентов без значимых отклонений от протокола (количество испытуемых = 123) в момент времени Т2 использовалась для вторичного анализа. Средние значения *РИБ* для Геладринк Форте (32 мм) и гидролизата коллагена (29 мм) были выше, чем в группе плацебо (20 мм) (см. Диаграмму №2). Различия между Геладринк Форте и плацебо, а также различие между гидролизатом коллагена и плацебо были статистически достоверными при уровне достоверности $\alpha = 0,05$ в этой группе пациентов. Оценка персистенции терапевтического эффекта через 30 дней после прекращения применения препаратов (Т3) не обнаружила статистически значимых различий между группами.

Интенсивность болей в других суставах (по ВАШ) снижалась во время приема препарата, она была пограничной при назначении гидролизата коллагена, хотя различия между группами не были статистически значимыми при уровне достоверности $\alpha = 0,05$.

Альгофункциональный индекс Лекена во время исследования снижался во всех изученных группах. Различия между отдельными группами не были статистически достоверными.

Большинство пациентов сообщили об улучшении, как согласно оценке врача, так и согласно своей собственной оценке. Улучшение в группе Геладринк Форте было несколько более выраженным, чем в других группах (68,8% в группе Геладринк Форте и 58,3% в группе плацебо), хотя со статистической точки зрения эти различия недостоверны (см. Таблицу №2).

Обследуемым пациентам было разрешено принимать в качестве дополнительного средства парацетамол (препарат экстренной помощи). Пациенты использовали парацетамол в относительно небольших масштабах. Тем не менее, количество таблеток парацетамола (1 таблетка = 500 мг) было меньше в группе Геладринк Форте, чем в группе плацебо (18 по сравнению с 31 в период Т0-Т1 и 22 по сравнению с 37 в период времени Т1-Т2). Это говорит о снижении потребности в экстренной помощи на 40% в каждый из периодов наблюдения (см. Таблицу №3).

При визитах Т0 и Т2 (перед началом исследования и после отмены препарата) были забраны образцы мочи на исследование пиридинолина, дезоксипиридинолина и крови на исследование хондрекса и ультрачувствительного анализа на С-реактивный белок, с целью объективизации выводов исследования. Не отмечено достоверных изменений

концентрации С-реактивного белка и хондрекса в связи с терапией и каких-либо различий между терапевтическими группами.

Уровень пиридинолина и дезоксипиридинолина в каждой терапевтической группе приводится в Диаграмме 3. Для пиридинолина снижение уровня после лечения видно в каждой группе. Оно наименее выражено в группе плацебо, в среднем -3,4 нмоль/ммоль. Статистически значимое снижение наблюдалось в группе Геладринк Форте по сравнению с плацебо (среднее снижение = -7,0 нмоль/ммоль) при уровне достоверности $\alpha = 0,05$ со значением $p = 0,036$. Гидролизат коллагена обеспечивал такое же среднее снижение, что и Геладринк Форте (-7,3 нмоль/ммоль), но статистическая достоверность по сравнению с плацебо не доказана (уровни пиридинолина среди пациентов, получавших гидролизат коллагена, были широко вариабельны). Аналогичная ситуация имела место в отношении дезоксипиридинолина. Пациенты, получавшие Геладринк Форте, отличались более выраженным снижением уровня дезоксипиридинолина (в среднем -1,5 нмоль/ммоль) по сравнению с группой плацебо (-0,6 нмоль/ммоль) при уровне достоверности $\alpha = 0,05$ со значением $p = 0,0174$ (Диаграмма №4)

Обсуждение

Фармакотерапия болевого синдрома при ОА до настоящего времени базируется на слабых и сильных анальгетиках, нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВС) и ингибиторах циклооксигеназы-2. Более половины пациентов при этом используют НПВС в течение долгого времени, несмотря на то, что риск их использования у пациентов с симптомным ОА (возраст, сопутствующие заболевания, полипрагмазия) в несколько раз выше, чем при использовании по другим показаниям.

Препараты группы SYSADOA могли бы представлять собой подходящее средство для лечения ОА. Несмотря на симптоматическое влияние на боли и функцию, они оказывают положительное воздействие на метаболизм хряща и потенциально эффективны в отношении рентгенологических признаков прогрессирования процесса (9, 10). Наиболее обсуждаемым из всей группы на протяжении последних лет стал глюкозамин (13). При оценке глюкозамина необходимо, однако, определить различия между глюкозамина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом. Разработка новых технологий позволила проводить более совершенные фармакокинетические исследования, которые обнаружили в 3 раза более высокую биодоступность глюкозамина сульфата по сравнению с глюкозамина гидрохлоридом (14). Обсуждалась также роль сульфатных групп в отношении влияния на метаболизм хондроцитов (15). Механизм действия был также подтвержден на основании исследований *in vitro*. Глюкозамин ингибирует индуцированную экспрессию гена интерлейкина-1, которая сопровождается ингибированием ядерного фактора κ -B на уровне хондроцитов и синовиоцитов (16), что приводит к одновременному снижению синтеза циклооксигеназы-2, простагландина E2, окиси азота NO и индуцированного интерлейкином-1 синтеза металлопротеиназ (16).

Доказательства клинической эффективности глюкозамина противоречивы. Проблемы почти всех фармакологических препаратов с анальгезирующими эффектами при ОА отражены ниже: гетерогенность заболевания, различные механизмы происхождения болей, различная степень физической активности, измерение болей как субъективного параметра, выраженный эффект плацебо, необходимость назначения препаратов экстренной помощи, этические аспекты долгосрочных исследований, сложность морфологической оценки прогрессирования ОА (17). Тем не менее, необходимо отметить, что при использовании принципов доказательной медицины оценка ГС была положительной, и препарат был рекомендован к применению (первый и второй Кохрановские анализы (18), Рекомендации EULAR по лечению ОА коленного сустава (3)).

Потеря хондроитинсульфата из хрящевой ткани является элементом прогрессирования процесса при остеоартрозе. Этот факт является практическим обоснованием применения

экзогенного ХС. Видимо, экзогенный ХС частично всасывается в виде высокомолекулярного полисахарида, а также продуктов частичной деполимеризации и десульфатирования (19). Симптоматическая эффективность ХС была подтверждена в метаанализе В. Leeb (20) и Т. McAllindon (21), а также в Рекомендациях EULAR по терапии ОА коленного сустава (3). В двух независимых рандомизированных исследованиях также было показано замедляющее влияние ХС на прогрессирование ОА (11, 22). В недавно завершеном исследовании STOPP (23) также был показан структурно-модифицирующий эффект ХС.

Глюкозамин и хондроитинсульфат тестировались в основном в виде монотерапии. Первым к настоящему времени качественным исследованием, в котором комбинация ГС + ХС сравнивалась с плацебо, монотерапией ГС и ХС и активным препаратом сравнения (целебрекс), явилось исследование GAIT. Анализ первичных параметров не обнаружил эффекта комбинации ГС + ХС по сравнению с плацебо, тем не менее, эта комбинация была относительно более эффективной в когортах пациентов с более выраженными болями (12). Результаты нашего нового исследования подтверждают потенциал комбинации ГС + ХС.

Аспекты применения гидролизата коллагена при ОА обсуждались в подробных статьях Moskowitz (23) и Bello (24). Было проанализировано 4 открытых и 3 двойных слепых исследования (25). Хотя качество исследований не всегда было оптимальным, скорее, имеется больше доказательств в пользу возможного эффекта этой терапии. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

Проведенное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование показало симптоматическую эффективность комбинированного препарата Геладринк Форте в отношении болей, по сравнению с плацебо. Различия между тестируемым препаратом и плацебо составляют приблизительно 10,0 мм, что соответствует степени эффективности в исследованиях нестероидных противовоспалительных препаратов. В данном исследовании, однако, не обнаружено достоверных различий эффективности в отношении функций. Наблюдалось, однако, 40% снижение употребления дополнительных лекарственных средств. В ходе лечения, и после его окончания, практически не наблюдалось нежелательных явлений.

Библиография:

1. Pelletier JP., Martell-Pelletier J.: Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum. Dis.* 2003 a;62 Suppl:ii79-ii82.
2. Lawrence R., Helmick G., Arnett PF et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:478-788.
3. Jordan KM., Arden NK., Doherty M., et al.: EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee OA: report of ESCISIT. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:1145-55.
4. Zhang W., Doherty M., Arden N., et al.: EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis report of ESCISIT. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:669-681.
5. Fries J., Williams CA., Block DA.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am. J. Med.* 1991;91:213-221.
6. Solomon DH., Glynn RJ., Levin R., et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:1099-1104.
7. Gattigan P., Henry D.: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:(doi:10.1001)jama.296.13.jrv60011.
8. Cannon C., Curtis SP., Fitzgerald GA. et al.: Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with OA and rheumatoid arthritis in MEDAC programme. *Lancet* 2006 DOI:10.1016/S0140-6736(00)69666-9.
9. Pavelka K., Gatterová J., Olejárová M. a spol.: Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee OA: 3 years, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:2113-2123.

10. Reginster JY., Deroisy R., Rovati LS., et al.: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:251-56.
11. Michel B., Stucki G., Frey D. et al.: Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arthritis. Rheum.* 2005;52:779-786.
12. Clegg DO., Reda DJ., Harris CL. et al.: Glucosamine and chondroitin sulfate for knee osteoarthritis. *N. Eng. J. Med.* 2006;354:2184-2185.
13. Herrero-Beaumont GH., Rovati LC.: Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis. *Future Med.* 2006;1:397-414.
14. Persiani S., Roda E., Rovati LS et al.: Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cart.* 2005;13:1041-1049.
15. Hoffer LJ., Kaplan LN., Hamadech MJ et al.: Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism* 2001;50:767-770.
16. Piepoli T., Zanelli T., Letari O. et al.: Glucosamine sulfate inhibits IL-1b stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake. *Arthritis Rheum.* 2005;52(Suppl9),1326.
17. Brandt K., Mazzuea SA.: Lessons learned from nine clinical trials of disease – modifying osteoarthritis drugs. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3349-3359.
18. Towheed TE., Maxwell L., Anastassiades TP et al.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *The Cochrane database of Systematic Reviews.* Issue2.Art. No:CD002946:pub2.DOI:10.1002(14651858(2005)).
19. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P. et al.: Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cart.* 1998;6(Suppl):A14-21.
20. Leeb BF., Schweitzen M., Montag K. et al.: A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2000;27:205-11.
21. McAllindon TE., La Valley MP., Gulin JP.: Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
22. Uebelhardt D., Malaise M., Marcalongo R. et al.: Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cart.* 2004;12:269-276.
23. Moskowitz RW.: Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Sem. Arthrit. Rheum.* 2000;30:87-99.
24. Bello AE., Oesser S.: Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;11:2221-32.
25. Adam M.: Therapie der Osteoarthrose – Welche Wirkung haben Gelatinepreparate? *Therapiewoche* 1991;41:2456-61.

Таблица №1.

	ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ	ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА	ПЛАЦЕБО	ВСЕГО
	N = 48	N = 48	N = 48	N = 144
Демографические параметры				
Возраст, лет (стандартное отклонение - CO)				
Пол (%)	65 (7)	63 (8)	66 (7)	65 (7)
Мужчин	13 (27.1%)	13 (27.1%)	6 (12.5%)	32 (22.2%)
Женщин	35 (7.9%)	35 (72.9%)	42 (87.5%)	112 (77.8%)
Факторы, связанные с заболеванием, исследованные в данном эксперименте				
Классификация по Келлгрэну-Лоренсу				
Стадия II	29 (60.4%)	25 (52.1%)	32 (66.7%)	86 (59.7%)
Стадия III	19 (39.6%)	23 (47.9%)	16 (33.3%)	58 (40.3%)
Альгофункциональный индекс Лекесне (CO)	12.0 (2.0)	11.9 (2.5)	12.4 (2.4)	12.1 (2.3)
Продолжительность заболевания (лет) - CO	8.2 (8.7)	6.3 (6.1)	6.3 (6.7)	7.0 (7.3)
Боли во время ходьбы, мм ВАШ (CO)	60.5 (11.5)	60.4 (11.8)	62.2 (13.9)	61.1 (12.4)
Боли в других суставах, мм ВАШ (CO)	46.8 (17.2)	44.8 (19.8)	45.8 (20.6)	45.8 (19.1)
Другие факторы, которые могут оказывать влияние на эффективность терапии				
Рост, см (CO)	169 (9)	167 (8)	164 (8)	167 (8)
Вес, кг (CO)	83 (12)	84 (13)	79 (12)	82 (12)

Таблица №2.а) Итоговые изменения, согласно оценке врача при визите T2 по сравнению с визитом T0 (ITT)

	ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ	ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА	ПЛАЦЕБО
Улучшение	31 (64%)	28 (58%)	28 (58%)
Без изменений	15 (31%)	16 (33%)	17 (35%)
Ухудшение	2 (4%)	4 (8%)	3 (6%)
Всего	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

б) Пациенты с улучшением, согласно оценке врача: различия между лечебными группами (ITT)

	Значение p	95% доверительный интервал
ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ - ПЛАЦЕБО	0.6749	-15.3% - 27.8%
ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ – ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА	0.6749	-15.3% - 27.8%
ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА - ПЛАЦЕБО	1.0000	-19.7% - 19.7%

с) Итоговые изменения, согласно оценке пациента при визите T2 по сравнению с визитом T0 (ITT)

	ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ	ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА	ПЛАЦЕБО
Улучшение	33 (68.8%)	30 (62.5%)	28 (58.3%)
Без изменений	10 (20.8%)	14 (29.2%)	15 (31.3%)
Ухудшение	5 (10.4%)	4 (8.3%)	5 (10.4%)
Всего	48 (100%)	48 (100%)	48 (100%)

д) Пациенты с улучшением, согласно оценке пациента: различия между лечебными группами (ITT)

	Значение p	95% доверительный интервал
ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ - ПЛАЦЕБО	0.3963	-10.8% - 31.6%
ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ – ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА	0.6674	-14.8% - 27.3%
ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА - ПЛАЦЕБО	0.8347	-17.5% - 25.8%

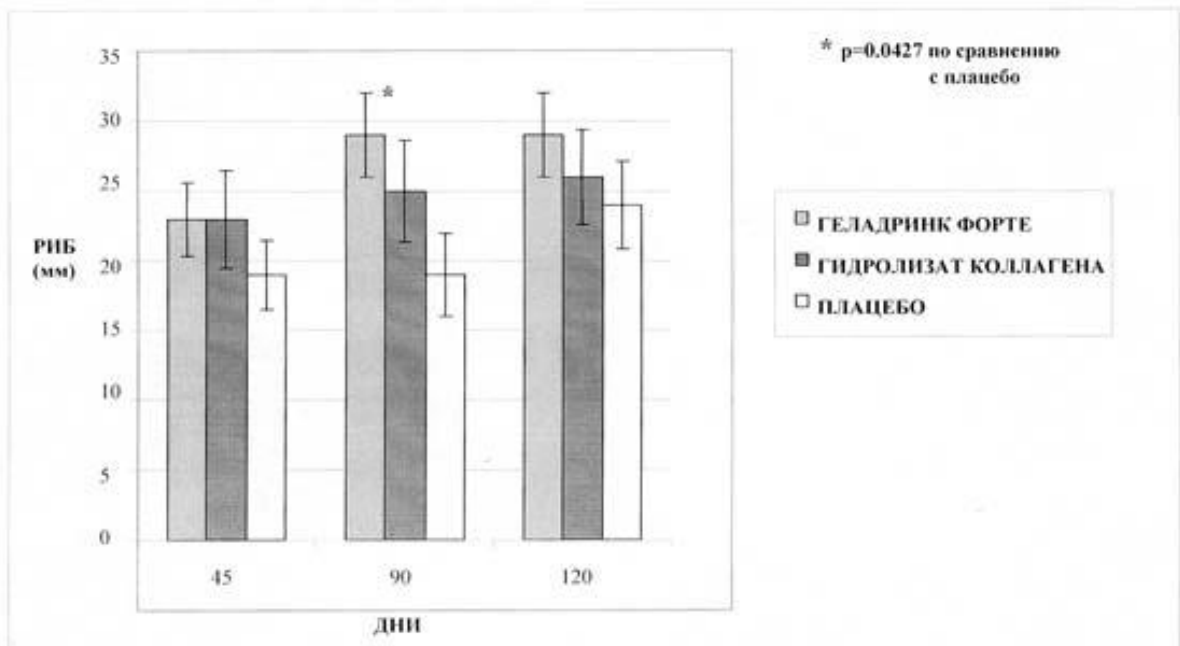
Таблица №3.

Прием парацетамола (количество таблеток парацетамола за период наблюдения), выраженный в виде значения медианы (ITT).

	ГЕЛАДРИНК ФОРТЕ	ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА	ПЛАЦЕБО
	Медиана	Медиана	Медиана
T0 - T1 (таблеток)	18	23	31
T1- T2 (таблеток)	22	25	37

Диаграмма №1.

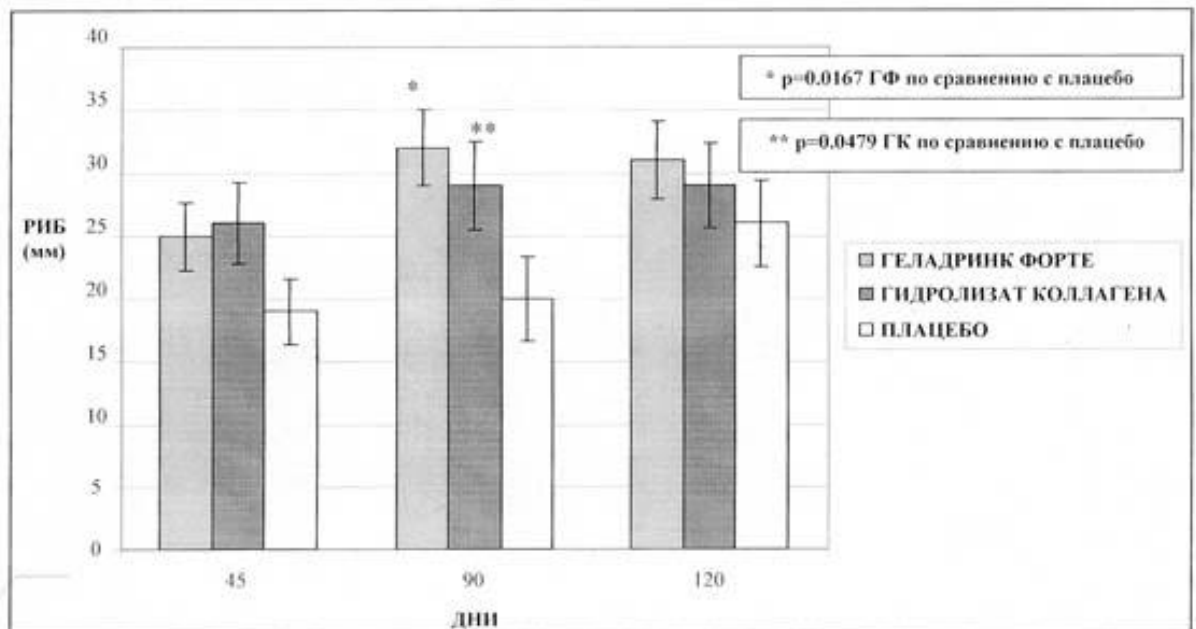
РИБ (в мм) для контрольных групп в моменты времени T1, T2 и T3 (45, 90 и 120 дни) (ИТТ)



Примечание. Стандартные отклонения (СО) от среднего значения РИБ обозначены вертикальными линиями

Диаграмма №2.

РИБ (в мм) для контрольных групп в моменты времени T1, T2 и T3 (45-ый, 90-ый и 120-ый дни) (ППС)



Примечание. Стандартные отклонения (СО) от среднего значения РИБ обозначены вертикальными линиями

N. Eng. J. Med. 2006; 354:2184-2185.

Диаграмма №3.

а) Уровень пиридинолина (нмоль/ммоль) в индивидуальных лечебных группах до и после завершения приема препарата - ИТТ

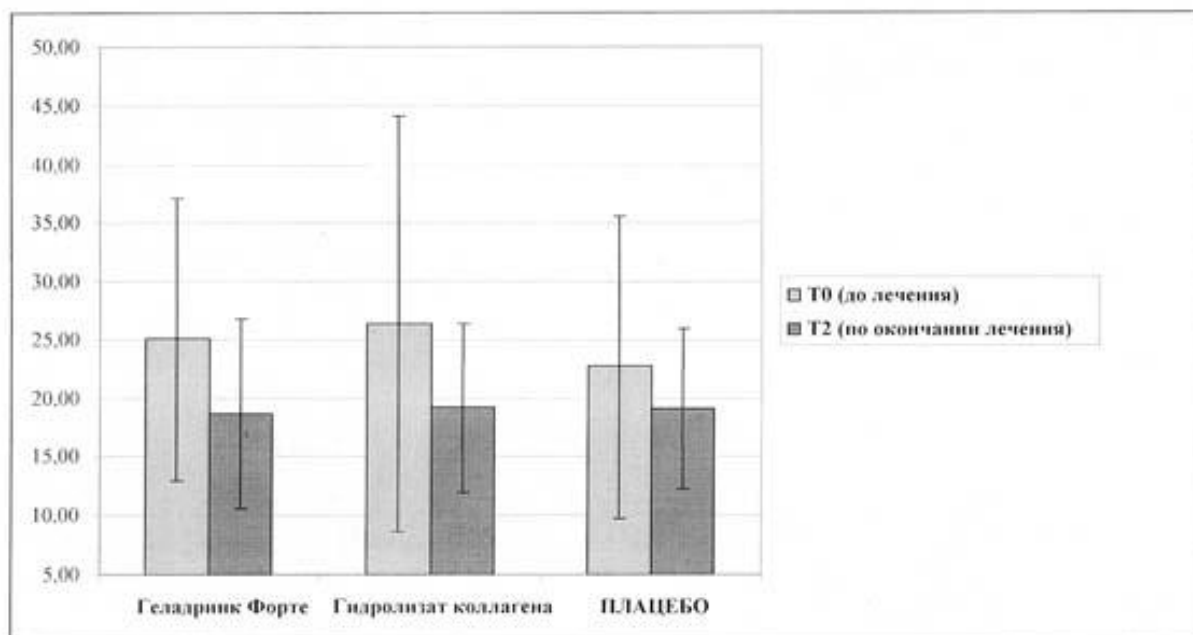
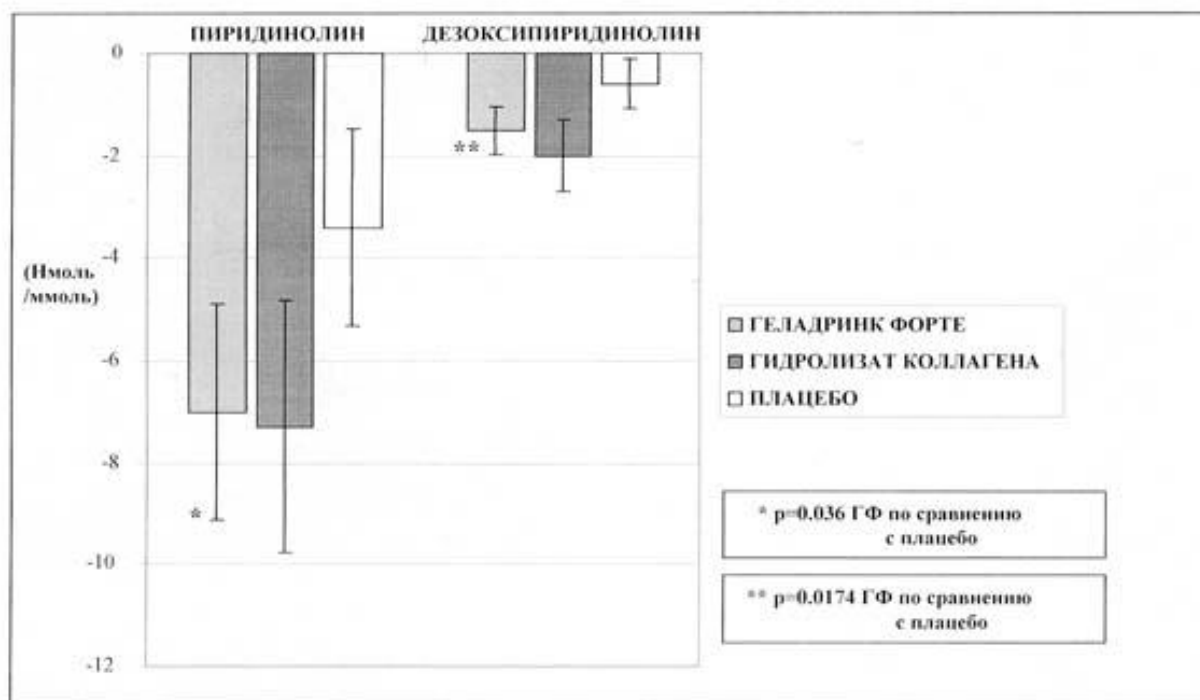


Диаграмма №4.

Изменения уровня пиридинолина и дезоксипиридинолина в момент времени T2 по сравнению с T0 (нмоль/ммоль) - ИТТ



Примечание. Стандартные отклонения (СО) от средних значений концентрации пиридинолина и дезоксипиридинолина обозначены вертикальными линиями